

Aus dem Schweizerischen Forschungsinstitut Davos-Platz,
Laboratorium für experimentelle Chirurgie
(Direktor: Prof. M. Allgöwer, Leiter: PD. Dr. H. Fleisch)

**Zur Frage der Verminderung
des posttraumatischen Stickstoffdefizits
durch Infusion von Aminosäuren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
PETER BURCKHARDT
von Basel

1965

Druck von Schwabe & Co.

Basel 1967

Aus dem Schweizerischen Forschungsinstitut Davos-Platz,
Laboratorium für experimentelle Chirurgie
(Direktor: Prof. M. Allgöwer, Leiter: PD. Dr. H. Fleisch)

Zur Frage der Verminderung des posttraumatischen Stickstoffdefizits durch Infusion von Aminosäuren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
PETER BURCKHARDT
von Basel

Druck von Schwabe & Co.

Basel 1967

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. *M. Allgöwer*

Tag der Promotion: 22. Dezember 1965.



Erschienen in «Helvetica Chirurgica Acta» Vol. 34 (1967), Fasc. 3, p. 322-334

Über die Wirkung stickstoffhaltiger Infusionslösungen auf den posttraumatischen Stoffwechsel sind zahlreiche klinische und tierexperimentelle Untersuchungen unternommen worden. Die Verabreichung von Aminosäuren oder von Eiweißhydrolysaten enthaltenden Infusionsgemischen bei chirurgischer Indikation bewirkte eine Verbesserung der posttraumatischen Stoffwechsellage, manchmal sogar eine Positivierung der Stickstoffbilanz [1, 2, 16, 21, 25, 27, 32]. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen wurde jedoch an Patienten mit Weichteiloperationen durchgeführt, deren vorübergehende Stoffwechselveränderungen lediglich auf die Nahrungskarenz und den frühen postoperativen Stickstoffverlust zurückzuführen sind, welcher nicht über 5% des gesamten Körpereiwisses geht [22]. Schon das Auftreten von Komplikationen im postoperativen Verlauf veränderte die Stickstoffbilanz nach der negativen Seite [1].

Bei schweren Verletzungen, die mit Kontusion und Nekrose von Weichteilen, mit Fieber und Infektion verbunden sind, entsteht neben der frühen Stoffwechselveränderung eine anhaltende katabole Reaktion, die nicht mehr durch den primären Körperschaden selbst, sondern durch die ihn begleitenden Komplikationen verursacht wird [3, 6, 21]. Der Erfolg frühzeitiger intravenöser Stickstoffzufuhr erscheint in diesen Fällen fraglich, da einer – im Vergleich zur Weichteilchirurgie – primär stärkeren und zudem länger andauernden Belastung des Organismus entgegengesteuert werden muß [9, 10, 13, 21, 33]. Zwar wurden schon nach Verbrennungen positive Stickstoffbilanzen in der akuten katabolen Phase erzielt [33], doch wird der Nutzen davon noch stark bezweifelt. Einerseits werden komplikationslose Wundheilungen bei stark negativer Stickstoffbilanz beobachtet, andererseits führt aber ein anhaltender Stickstoffverlust zu Infektanfälligkeit, schlechter Wundgranulation und scheint das Anwachsen von Hauttransplantaten zu erschweren [22].

Der Nutzen der Stickstoffzufuhr läßt sich daher nicht aus der Stickstoffbilanz allein ermitteln, die als Teilaspekt der Stoffwechsellage lediglich die Retentionsrate der zugeführten Stickstoffmenge anzeigt und klinische Kri-

terien wie die Wundheilung, das Allgemeinbefinden und den Gewichtsverlauf nicht direkt einbezieht. Solange die Verwertung des retinierten Stickstoffes im posttraumatischen Stoffwechsel nicht geklärt ist, bleibt die Stickstoffbilanz nur im Vergleich mit dem Gewichtsverlauf des Patienten über längere Zeit ein maßgebendes Kriterium des Therapieerfolges.

Wie haben daher im Tierversuch die Verwertung eines hochkalorischen Aminosäuren-Kohlehydrat-Gemisches nach einer drittgradigen Verbrennung anhand der Stickstoffbilanz und des Gewichtsverlaufes über 11 Tage geprüft.

Methodik

1. Tiergruppen

Während einer «Vorperiode» von 6 Tagen wurden weibliche Kaninchen, die anfänglich 1600–3500 g wogen und ad libitum normales Futter und Wasser erhielten, morgens und abends gewogen, wobei das arithmetische Mittel beider Gewichte das Tagesgewicht ergab. Das Tagesgewicht des 6. Tages diente als Ausgangsgewicht, auf welches die nachträglichen Gewichtsveränderungen und die Stickstoffausscheidungsmengen bezogen wurden. Es lag zwischen 2305 und 3730 g.

Diejenigen Tiere, die in der Vorperiode eine aufsteigende und nur geringen Schwankungen unterworfenen Gewichtskurve aufwiesen, wurden in fünf Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A+ = verbrannte Tiere mit Infusion von Aminofusin 1000
- Gruppe E1+ = verbrannte Tiere mit Infusion einer Vergleichslösung
- Gruppe A— = unverbrannte Tiere mit Infusion von Aminofusin 1000
- Gruppe E1— = unverbrannte Tiere mit Infusion einer Vergleichslösung
- Gruppe F+ = verbrannte Tiere mit normalem Futter.

2. Die Verbrennung

Am 7. Tag wurden sämtliche Tiere an Rücken und Flanken rasiert und nach Futterentzug mit ca. 0,8 ml pro kg Körpergewicht Nembutal i.v. narkotisiert. Den Tieren der Gruppen A+, E1+ und F+ wurde anschließend eine drittgradige Verbrennung von ca. 10% der Körperoberfläche gesetzt. Diese wurde nach der MEEHSchen Formel [31] aus dem Körpergewicht berechnet. Für die Verbrennung wurde ein elektrisch heizbarer, mit einem Thermostat versehener Kupferstempel verwendet. Die Verbrennungstemperatur betrug 250° C ($\pm 10^\circ$ C), die Einwirkungszeit 15 sec.

3. Infusionsperiode

Während der acht folgenden Tage (8.–15. Tag) wurden die Tiere der Gruppen A+, E1+, A— und E1— parenteral ernährt, während die Gruppe F+ freien Zugang zu Normalfutter und Wasser hatte. Den Gruppen A+ und A— wurden täglich 80 ml Aminofusin 1000 pro kg des Ausgangsgewichtes in die Ohrvene infundiert, den Gruppen E1+ und E1— die gleiche Menge einer Elektrolyt-Mannit-Lösung, welche dieselbe Elektrolytzusammensetzung enthielt wie das Aminofusin 1000. Der Mannit, der von den Kaninchen nicht verwertet wird [34], glich die Osmolarität der Lösung derjenigen von 0,9% NaCl-Lösung an.

Aminofusin ist ein Infusionsgemisch, das pro Liter 1000 Kalorien und 8,24 g Stickstoff enthält in Form von 1000 g Sorbit, 50 g Äthylalkohol und 50 g Aminosäuren in ausbalanciertem Verhältnis, wobei Glycin als unspezifischer N-Donator dient. — Die Infusionsgeschwindigkeit betrug ca. 0,5 ml/min, was einer Stickstoffzufuhr von 4,12 mg

N/min entspricht. Die tägliche Zufuhr an Stickstoff betrug 659,2 mg/kg, die an α -Aminostickstoff 564,0 mg/kg und an Kalorien 80 kal/kg.

Für die Infusionen waren die Tiere täglich 7–10 Stunden in einem Infusionskasten eingesperrt; die restliche Zeit verbrachten sie im Käfig, wobei sie Wasser ad libitum erhielten.

Die jeweilige Wägung vor der Infusion ergab das Tagesgewicht.

4. Nachperiode

In den folgenden vier Tagen (16.–19. Tag) erhielten die Tiere wiederum Futter und Wasser ad libitum. Die jeweilige Wägung vor der Verabreichung des Futters ergab das Tagesgewicht.

5. 24-Stunden-Urin

Während der Infusionsperiode und dreier folgender Tage wurde der 24-Stunden-Urin unter Beigabe von Thymol gesammelt und gemessen. Die davon entnommenen Proben wurden bis zur chemischen Untersuchung eingefroren. Die Berechnung der 24 Stunden begann mit dem Zeitpunkt der Wägung vor der Infusion bzw. vor der Futterverabreichung.

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs im Urin erfolgte nach der Kjeldahl-Methode und die des α -Aminostickstoffs nach einer modifizierten Methode von POPE und STEVENS [23]. Aus den erhaltenen Werten wurden die Stickstoff- und die α -Aminostickstoff-Bilanz gezogen, wobei der N-Verlust mit dem Stuhl keine Berücksichtigung fand.

6. Statistische Berechnungen

Die Differenzen der vergleichbaren Mittelwerte wurden nach der t-Verteilung (nach STUDENT) auf Signifikanz geprüft. Im Folgenden werden diejenigen Differenzen als «signifikant» bezeichnet, deren Wahrscheinlichkeit P 0,05 oder weniger beträgt.

Resultate

1. Gewichtsverlauf (Tab. 1, Abb. 1)

a) Infusionsperiode. – Alle Tiere, ob sie nun Aminofusin oder die kalorienfreie Vergleichslösung infundiert erhalten, verlieren während der Infusionsperiode an Gewicht. Der Gewichtsabfall bewegt sich zwischen 14,8% und 32,6% des Ausgangsgewichts. Am höchsten ist der Gewichtsverlust bei den verbrannten Tieren mit bloßer Elektrolytzufuhr (23,7%); er unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von dem der anderen Gruppen, die unter sich nahezu gleich viel an Gewicht abnehmen. Während sich bei den unverbrannten Tieren der Unterschied in der Ernährung am Gewichtsverlauf nicht abzeichnet, verliert bei den verbrannten Tieren die Elektrolytgruppe mehr an Gewicht; der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Das Gewicht der Kontrollgruppe F+, die nach der gleichen Verbrennung freien Zugang zum Futter hat, nimmt während 3–4 Tagen noch etwas zu und fällt dann langsam ab. Der durchschnittliche Gewichtsabfall beträgt 0,14% pro die und hebt sich signifikant von dem der anderen Gruppen ab.

Im Verlauf der Infusionsperiode sind 4 Tiere der Gruppe A+ und 1 Tier der Gruppe E1+ zu Grunde gegangen. Ihr täglicher Gewichtsverlust liegt mit

Tabelle 1
Gewichtsverlauf in % des Ausgangsgewichtes

	N	Infusionsperiode		Nachperiode		Total
		in 8 Tagen	pro Tag	in 4 Tagen	pro Tag	in 12 Tagen
A+	5	-19,8	-2,48	+ 5,2	+1,3	-14,6
E1+ ...	6	-23,7	-2,96	+10,9	+2,7	-12,8
A-	5	-19,2	-2,40	+11,1	+2,8	- 8,1
E1- ...	5	-18,8	-2,36	+15,6	+3,9	- 3,2
F+	7	-0,14	-0,02	- 2,9	-0,7	- 3,0

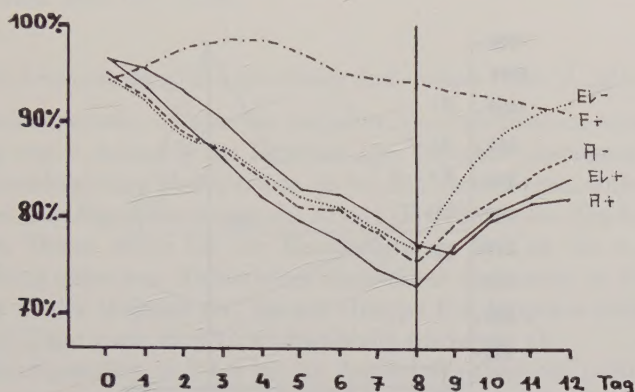


Abb. 1. Gewichtsverlauf in % des Ausgangsgewichtes.

4,6% weit über dem Durchschnittswert der überlebenden Tiere. Da die Stickstoffausscheidung und der Gewichtsverlust prä mortal ansteigen [17], wurden diese Tiere bei der Bewertung der Versuchsergebnisse nicht berücksichtigt.

b) *Nachperiode*. – Während die Gruppe F+ weiterhin an Gewicht verliert, nehmen alle Tiere, die Infusionen erhalten haben, wiederum an Gewicht zu. Der Gewichtsanstieg erfolgt aber bei den vorher kalorienfrei gehaltenen Gruppen deutlich schneller als bei den entsprechenden Vergleichsgruppen, mit signifikantem Unterschied zwischen den beiden verbrannten Gruppen A+ und E1+, der sich aber bei Betrachtung der gesamten Gewichtsveränderung in Infusions- und Nachperiode wieder ausgleicht. Den stärksten Zuwachs zeigen die unverbrannten Elektrolyttiere.

2. Stickstoffausscheidung und -bilanz (Tab. 2. Abb. 2)

a) *Infusionsperiode*. – Die Stickstoffausscheidung im Urin ist bei den Gruppen mit Aminofusin erhöht und etwa doppelt so groß wie bei den Elek-

Tabelle 2

	N	Infusionsperiode		Nachperiode
		N-Ausscheidung mg/kg und Tag	N-Bilanz mg/kg und Tag	N-Ausscheidung mg/kg und Tag
A+	5	1004	—345	651
E1+	6	558	—558	541
A—	5	953	—294	593
E1—	5	461	—461	490
F+	7	854	—	781
Normal	56	646		

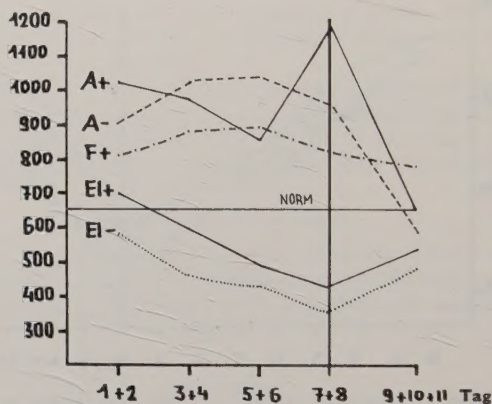


Abb. 2. N im Urin = mg/kg und Tag.

trolyttieren, deren Ausscheidungs menge unter dem Normalwert liegt und kontinuierlich absinkt. Die Verbrennung an sich bedingt eine nur gering-gradige und nicht-signifikante Vermehrung der N-Ausscheidung, die bei der Erfassung des Stickstoffverlustes durch die Wundexsudation wohl deutlicher hervortreten würde. Die Ausscheidung der Kontrollgruppe F+ hingegen übersteigt deutlich den Normalwert und ist noch höher zu bewerten, wenn man die Ausscheidung mit dem Stuhl berücksichtigt, die ja bei den anderen, nur durch Infusion ernährten Gruppen fast gänzlich dahinfällt.

Die Bilanzen fallen entsprechend unterschiedlich aus, wobei sich auch die Differenz zwischen verbrannten und unverbrannten Tieren verdeutlicht.

Unter den verbrannten Tieren weist die Aminofusin-Gruppe eine um 213 mg pro Tag und kg Körpergewicht geringere Negativität auf als die Elektrolytgruppe. Die Differenz liegt wenig unter der Signifikanzschränke ($P = 0,09$). Bei den unverbrannten Tieren ist der Unterschied mit 167 mg pro Tag und kg signifikant ($P = 0,02$).

Im Verlauf der ganzen Infusionsperiode beträgt daher der bilanzmäßige Unterschied zwischen Aminofusin-Tieren und den entsprechenden Vergleichsgruppen mit bloßer Elektrolytzufuhr ca. 1,7 g Stickstoff pro kg bei den verbrannten, ca. 1,3 g Stickstoff pro kg bei den unverbrannten Tieren.

Beim Durchschnittsgewicht von 3052 g entspricht dies einer Verminderung der negativen Stickstoffbilanz von 5,2 g bzw. 4,1 g pro Tier.

b) *Nachperiode*. – Die Stickstoffausscheidung sinkt nach Absetzen der Aminosäuren-Infusion auf die Norm ab; bei den Elektrolyttieren steigt sie langsam gegen die Norm an. Die durchschnittliche Ausscheidungsmenge pro Tag verhält sich reziprok zum Gewichtszuwachs. Entsprechend dem anhaltenden Gewichtsverlust liegt die N-Ausscheidung der Kontrollgruppe F+ weiterhin über der Norm.

3. α -Aminostickstoff-Ausscheidung und -bilanz (Tab. 3, Abb. 3)

a) *Infusionsperiode*. – Unter der Infusion von Aminosäuren wird die Ausscheidung von α -Amino-N im Urin auf das Doppelte gesteigert. Sie liegt bei den unverbrannten Tieren höher als bei den verbrannten, wobei sich der Unterschied der Signifikanzschranke nähert ($P = 0,06$). Bei den kalorienfrei gehaltenen Tieren sowie bei der Kontrollgruppe F+ ist die α -Amino-N-Ausscheidung unter den Normalwert abgesunken und steigt im Verlauf des Versuches wieder langsam an; bei der Gruppe F+ hingegen fällt sie nach 6 Tagen (2 Tage nach dem Gewichtsabfall) wiederum ab.

Die Bilanz gestaltet sich bei beiden Aminofusin-Gruppen positiv. Sie ist bei den verbrannten Tieren mit + 422 mg pro Tag und kg Körpergewicht signifikant günstiger als bei den unverbrannten mit + 390 mg pro Tag und kg.

Die Retentionsrate bewegt sich zwischen 64% und 78%.

b) *Nachperiode*. – In der Nachperiode weisen alle Gruppen eine verminderte Aminoacidurie auf, welche im Verlauf der drei Beobachtungstage

Tabelle 3

N	Infusionsperiode		Nachperiode	
	α -Amino-N-Ausscheidung mg/kg und Tag	α -Amino-N-Bilanz mg/kg und Tag	α -Amino-N-Retention	α -Amino-N-Ausscheidung mg/kg und Tag
A+ 5	142	+422	75%	27
E1+ 6	22	— 22		34
A— 5	175	+390	69%	53
E1— 5	25	— 25		44
F+ 7	45	—		54
Normal 56	77			

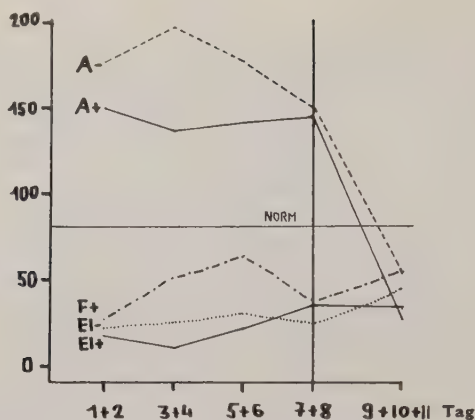


Abb. 3. α -Amino-N im Urin: mg/kg und Tag.

wieder langsam ansteigt, bei den Aminofusin-Tieren um einen Tag später als bei den Vergleichsgruppen.

4. 24-Stunden-Urin (Tab. 4)

Die täglichen Urinmengen übertreffen die infundierte Flüssigkeitsmenge und liegen während der Infusionsperiode über der Norm, in der Nachperiode darunter. Die Kontrollgruppe F+ zeigt während des ganzen Versuchs eine verminderte Urinausscheidung.

Tabelle 4
Urinmenge

	N	Infusionsperiode ml pro kg und Tag	Nachperiode ml pro kg und Tag
A+ ...	5	95	52
E1+ ..	6	125	48
A— ..	5	140	60
E1— ..	5	108	52
F+ ...	7	73	61
Normal	56	91	

5. Gesamteiweiß im Serum

Bei den verbrannten Tieren wurde stichprobenweise das Gesamt-Eiweiß im Serum vor und nach der Infusionsperiode (9 Tage nach der Verbrennung) bestimmt. Es zeigte sich, daß am Ende der Infusionsperiode die Werte bei den Aminofusin-Tieren um 0,14 g%, bei den Elektrolyttieren um 0,38 g% ab-

gesunken und bei der Kontrollgruppe F+ um 0,11 g% angestiegen sind. Bei der großen Schwankungsbreite der individuellen Normalwerte (5,88 bis 7,64 g%) lassen jedoch diese geringen Veränderungen keine Schlußfolgerungen zu.

Diskussion

Die signifikant besseren Stickstoffbilanzen der mit dem Aminosäuren-Zucker-Gemisch ernährten Tiere gegenüber den Kontrolltieren, die lediglich eine Elektrolytlösung infundiert erhalten haben, verleiten zur Annahme einer günstigen Verwertung des zugeführten Stickstoffes. Die Retentionsrate der Aminosäuren liegt mit 69% bzw. 75% wenig unter den publizierten Werten [4, 12, 15, 16], und die Aminoacidurie ist im Gegensatz zu anderen Angaben trotz der durch die Verbrennung bedingten Erhöhung [10] nur auf den doppelten Normalwert gesteigert. Alle Tiere nehmen aber in einem Ausmaß an Gewicht ab, das auf einen kalorischen Mangelzustand schließen läßt [21] und die Verwertung der zugeführten Aminosäuren für die Eiweißsynthese unwahrscheinlich macht [18, 21].

Der Gewichtsabfall während der Infusionsperiode kann nicht auf die Verbrennung allein zurückgeführt werden, weil er auch bei den nicht verbrannten Tieren in fast gleicher Stärke auftritt und die verbrannten Tiere unverzüglich zunehmen, sobald die normale Ernährung wieder aufgenommen wird. Die Kontrollgruppe F+ zeigt jedoch, daß die im Versuch gesetzte Verbrennung den Organismus dennoch in einer Weise schädigt, die zur Erhöhung der N-Ausscheidung und zu einem Gewichtsverlust über längere Zeit führt. – Auch kann der Streß durch die Narkose und die tägliche Zwangshaltung im Infusionskasten nicht als Hauptursache des Gewichtsverlustes betrachtet werden. Eine Kontrollgruppe, welche dieselbe Narkose erhält und während der gleichen Zeit mit eingeführter Infusionsnadel in den Infusionskasten gesperrt, jedoch normal gefüttert wird, weist einen nur geringen Gewichtsabfall während ein bis zwei Tagen auf. Der im Hauptversuch beobachtete Gewichtsverlust ist somit eine Folge des kalorischen Mangelzustandes sowie der Belastung durch Narkose, Verbrennung und Infusionskasten.

Die Zufuhr von 80 ml Aminofusin 1000 (= 80 kal, 660 mg N) pro kg Körpergewicht deckt zwar den Erhaltungsbedarf des Kaninchens von 76 kal/kg und ca. 260 mg N/kg [31], ist jedoch für ein «gestresstes» Tier nieder bemessen. Es erhebt sich daher die Frage, ob die zugeführten Aminosäuren noch zur Gewebesynthese verwertet werden oder ob sie trotz des günstigen Verhältnisses von Kalorien zu Stickstoff im Aminofusin (1000:8,24) als zusätzliche Kaloriendonatoren desaminiert und in Form von Harnstoff ausgeschieden werden. Bei völliger Nahrungskarenz wird der Grundumsatz gesenkt [17, 22], so daß ein geringer Gewebeabbau den Kalorienbedarf decken kann. Ebenso wird die N-Ausscheidung im Urin innert einigen Tagen auf den

«endogenous level» vermindert, wie dies bei den Gruppen E1+ und E1— ersichtlich ist. Die Zufuhr von Nährstoffen hingegen erhöht eo ipso den Grundumsatz und steigert die Stickstoffausscheidung im Urin [13, 22]. Allein schon die Infusion von Aminosäuren hebt den Kalorienbedarf um 10%, was einer spezifisch dynamischen Wirkung der Aminosäuren auf den Stoffwechsel zugeschrieben wird [5]. Ein Teil der Nährstoffe muß deshalb den daraus resultierenden Mehrverbrauch an Kalorien und Stickstoff ausgleichen und geht dem eigentlichen Nährwert der Infusionslösung verloren. So gesehen erscheint es wahrscheinlich, daß bei einer Zufuhr von 80 kal/kg die Aminosäuren für die Gewinnung weiterer Kalorien desaminiert werden. Ein Einbau in Gewebeeiweiß wird zwar durch den Gewichtsabfall und die negative Stickstoffbilanz, die lediglich als Resultante der anabolen und katabolen Vorgänge zu bewerten ist, nicht ausgeschlossen [7]. Die Aminosäuren können dennoch für die Wundheilung ausgenützt werden, da in jeder Wunde ein erhöhter Anabolismus besteht, auch wenn der Organismus gleichzeitig unter einem starken Abbauprozess leidet [17, 26]. Es konnte aber innert 12 Tagen kein Unterschied in der Wundheilung zwischen Tieren mit und ohne Aminosäurezufuhr festgestellt werden, was sich mit anderen Beobachtungen deckt [8].

Ungeachtet der Art der Verwertung bleibt die Frage offen, ob die Aminosäuren überhaupt metabolisiert werden. Die Stickstoffbilanzen der mit Aminofusin ernährten Tiere sind zwar signifikant besser als die der Elektrolyttiere, doch müßte sich dieser Unterschied bei voller Verwertung der infundierten Nährstoffe in gleichem Maß auch im Gewichtsverlauf abzeichnen. Setzt man die Retention von 1 g Stickstoff der Erhaltung von 31 g Muskelgewebe gleich [36, 21], so müßten die verbrannten Aminofusin-Tiere 5,3%, die unverbrannten 4,2% weniger an Gewicht verlieren als ihre Vergleichsgruppen mit bloßer Elektrolytzufuhr. Die Unterschiede im Gewichtsverlust sind aber wesentlich geringer. Wenn wir auch nicht in der Lage sind, die Divergenz der beiden metabolischen Aspekte – Gewichtsverlauf und Stickstoffbilanz – zu erklären, so können doch die folgenden Überlegungen zur Interpretation beitragen.

Schon beim Vergleich von Stickstoffbilanz und Gewichtsverlust jeder einzelnen Gruppe stößt man auf dieselbe Diskrepanz, indem der Gewichtsabfall höher liegt, als es die N-Bilanz erwarten läßt. Mit 1 g Stickstoff verliert die Gruppe A+ 70 g an Gewicht, die Gruppe A— 80 g, die Gruppe E1+ 54 g und die Gruppe E1— 51 g. Daraus könnte man folgern, daß sich der Gewebeverlust aus mindestens 40% Fettgewebe und nur 60% Muskulatur zusammensetzt [21]. Der rapide Gewichtsabfall der Versuchstiere spricht aber dagegen, da beim Abbau von Fettgewebe, das 9mal mehr Kalorien spendet als die Muskulatur, der Kalorienbedarf mit einem geringeren Gewichtsverlust kompensiert werden kann. Ohnehin werden im kalorischen Mangelzustand während der ersten paar Tage mindestens 80% des Ge-

wichtsverlustes dem Abbau von Muskelgewebe zugeschrieben (17, 21), und zudem fehlen dem wachsenden Kaninchen die ausgiebigeren Kalorienreserven des Fettgewebes [32].

Zum Teil ist die Diskrepanz zwischen N-Bilanz und Gewichtsverlauf auf den in der Bilanz nicht erfaßten Stickstoffverlust durch die Wundexsudation zurückzuführen, der beim Menschen bis zu 8 g pro Tag betragen kann [10]. Da sie aber auch bei den nicht verbrannten Tieren nachweisbar ist, muß zusätzlich angenommen werden, daß der Stickstoff ungenützt im Interstitium versackt oder daß ein Teil des Gewichtsabfalles einer Dehydratation zuzuschreiben ist. Für die erste Annahme spricht der Anstieg der extracellulären Flüssigkeit bei Gewichtsverlust [17] und bei Verbrennung [21], für die zweite der diuretische Effekt der hypertonen Aminofusin-Lösung, der sich bei einer Infusionsmenge, die die doppelte Plasmamenge beträgt [24], deutlich auswirken dürfte. Es fällt jedenfalls auf, daß die Diskrepanz zwischen Stickstoffverlust und Gewichtsabfall am stärksten bei den Tieren mit Aminofusinzufuhr in Erscheinung tritt. Mit 100 g Körpergewicht verliert die Gruppe A+ 1,42 g Stickstoff und die Gruppe A— 1,25 g; die Gruppe E1+ hingegen 1,87 g und die Gruppe E1— 1,95 g. Welcher Anteil am Gewichtsverlust auf eigentlichem Gewebsabbau beruht, kann erst die Wasserbilanz aufdecken. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen jedoch, daß eine Verbesserung der Stickstoffbilanz nicht ohne weiteres dem Aufbau oder der Erhaltung von Gewebe gleichgesetzt werden kann.

Die Beobachtung, daß in der Nachperiode die Elektrolyttiere wesentlich schneller an Gewicht zunehmen, deckt sich mit den Unterschieden in der Stickstoffausscheidung. Diese verändert sich mit der Menge der Nahrung, jedoch mit einer Verzögerung von einigen Tagen [22]. Wird die Nahrungszufuhr erhöht, wie dies für die Elektrolyttiere zutrifft, steigt die Stickstoffausscheidung an. Solange sie den neuen höheren Spiegel noch nicht erreicht hat, fällt die Stickstoffbilanz positiv aus. Umgekehrt gestaltet sich die Bilanz der Aminofusin-Tiere nach Absetzen der Infusion ungünstiger, solange die Stickstoffausscheidung noch über dem Spiegel liegt, der der verminderten Stickstoffzufuhr entspricht.

Die Aminofusin-Tiere nahmen zudem in den beiden ersten Tagen der Nachperiode nur wenig Futter auf, im Gegensatz zu den Elektrolyttieren. Da bei Infusion von Eiweißhydrolysaten oder Aminosäuren das Auftreten von Nausea, Vomitus und Anorexie beschrieben worden ist [19, 35], kann diese passagere Futterverweigerung als direkte Folge der Infusion betrachtet werden.

Der Firma J. Pfrimmer & Co., Erlangen, sind wir für die Überlassung der Infusionslösungen sowie für die Unterstützung dieser Versuche zu großem Dank verpflichtet. Ferner danken wir Herrn Dr. K. FIGGE vom Physiologisch-chemischen Institut (Prof. K. LANG) der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz für die Durchführung der Stickstoff- und α -Aminostickstoff-Bestimmungen.

Zusammenfassung

Bei normalen und verbrannten Tieren wurde die Verwertung eines hochkalorischen und Aminosäuren enthaltenden Infusionsgemisches an Hand der α -Aminostickstoff-Bilanz, der Stickstoffbilanz und des Gewichtsverlaufs geprüft und mit der Infusion einer isotonen Elektrolytlösung verglichen. Die Aminosäuren wurden zu 64–78% retiniert und die Stickstoffbilanzen gestalteten sich signifikant besser als bei den Tieren mit bloßer Elektrolytzufuhr. Die Unterschiede im Gewichtsverlust jedoch waren nur gering und entsprachen nicht den auf Grund der retinierten Stickstoffmenge erwarteten Werten.

Résumé

L'auteur a étudié chez l'animal normal et chez l'animal brûlé l'utilisation d'un mélange hypercalorigène et renfermant des acides aminés, administré en perfusion; il s'est basé sur le bilan de l'azote des acides aminés, le bilan azoté et la courbe pondérale. Il a comparé l'utilisation de ce mélange à celle d'une perfusion de solution isotonique d'électrolytes. Il a constaté une rétention des acides aminés dans la proportion de 64–78% et une amélioration significative des bilans azotés par rapport aux animaux qui n'avaient reçu que la solution d'électrolytes. En ce qui concerne la perte de poids, les différences furent cependant faibles et ne correspondirent pas aux chiffres escomptés anticipés sur la base de la quantité d'azote retenue.

Summary

Studies were carried out in normal and burnt animals to determine, on the basis of the α -amino-nitrogen balance, nitrogen balance and weight curves, the utilization of a high-calory infusion mixture containing amino-acids and to compare the results with those obtained in animals receiving an isotonic electrolyte infusion. Amino-acid retention amounted to 64–78% and the nitrogen balance was significantly better than in the animals receiving electrolytes alone. The differences in weight loss, however, were only slight and did not correspond to the values anticipated in the light of the nitrogen-retention findings.

1. ABBOTT W. E. u. Mitarb.: Metabolic changes in surgical patients in relation to water, electrolytes, nitrogen and caloric intake. *Metabolism* 8, 847–861 (1959).
2. ABBOTT W. E. und ALBERTSEN K.: The effect of starvation, infection, and injury on the metabolic processes and body composition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 110, 941–964 (1963).
3. ABBOTT W. E. und ALBERTSEN K.: Intravenous protein alimentation. *Nutr. et Dieta* (Basel), 5, No. 3/4 (1963).
4. BANSI H. W.: Verwertung intravenös verabfolgter Aminosäuregemische. *Wiss. Veröffentl. dtsch. Ges. f. Ernährung* 11. Steinkopff, Darmstadt 1963

5. BANSI H. W.: Der Stoffwechsel bei intravenöser Applikation von Nährlösungen, insbesondere synthetisch zusammengestellter Aminosäurelösungen. *Klin. Wschr.*, **42**, 332–352 (1964).
6. BLOCKER T. G. jr. u. Mitarb.: The problem of protein disequilibrium following severe thermal trauma. In ARTZ C. P.: *Research in burns*, pp. 121–125 (Int. Congress Sept. 1960).
7. BLOCKER T. G. jr. u. Mitarb.: New concepts in burn physiology and burn treatment. In ALLGÖWER M.: *Progress in Surgery*, Vol. 3, 70–101. Karger, Basel/New York.
8. CALLOWAY: Effect of previous level of protein feeding on wound healing and on metabolic response to injury. *Surgery* **37**, 935–946 (1955).
9. COPE O., NARDI u. Mitarb.: Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man. *Ann. Surg.* **137**, 165–174 (1953).
10. CUTHBERTSON O. P.: Protein metabolism in relation to energy needs. *Metabolism* **8**, 787 (1959).
11. ELMAN R.: Time factors in the utilization of a mixture of amino acids (protein hydrolysate) and dextrose, given intravenously. *J. clin. Nutr.* **1**, 287 (1953).
12. ERDMANN G.: Anwendung intravenös gegebener Aminosäuregemische in der Paediatric. *Wiss. Veröffentl. dtsh. Ges. f. Ernährung* **11**. Steinkopff, Darmstadt 1963.
13. FLECK A. und MUNRO H. N.: Protein metabolism after injury. *Metabolism* **12**, 783–789 (1963).
14. GRIEM W. und LANG K.: Versuche zur parenteralen Ernährung mit Aminosäuren-Sorbit-Lösungen. *Klin. Wschr.* **38**, 336–337 (1960).
15. HEINE W.: Vergleichende Stickstoffbilanzversuche bei intravenösen Dauertropf-infusionen mit verschiedenen Aminosäurenlösungen. *Z. Kinderheilk.* **88**, 186–192 (1963).
16. HELLER L.: Anwendung intravenös gegebener Aminosäuregemische in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Wiss. Veröffentl. dtsh. Ges. f. Ernährung* **11**. Steinkopff, Darmstadt 1963.
17. KINNEY J. M.: Influence of intermediary metabolism in nitrogen balance and weight loss: Some considerations basic to an understanding of injury. *Metabolism* **8**, 809–826 (1959).
18. LANG K.: Ernährungsphysiologische Grundlagen der parenteralen Ernährung. *Wiss. Veröffentl. dtsh. Ges. f. Ernährung* **11**. Steinkopff, Darmstadt 1963.
19. LEVEY ST.: Serum glutamic acid levels and the occurrence of nausea and vomiting after the intravenous administration of amino acid mixtures. *J. Lab. clin. Med.* **34**, 1238 (1949).
20. MENZEL K.: Die intravenöse Verabreichung von Aminosäuregemischen (Aminofusin) bei versch. Krankheitszuständen im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **103**, 1157–1161 (1961).
21. MOORE F.: *Metabolic care of the surgical patient*. Saunders, Philadelphia/London, 1959.
22. MUNRO H. N. und ALLISON J. B.: *Mammalian protein metabolism*. Academic Press, New York/London 1964.
23. POPE C. G. und STEVENS M. F.: The determination of amino-nitrogen using a copper method. *Biochem. J.* **33**, 1070–1077 (1939).
24. REGÖECZI E.: Beiträge zur Frage des Plasma- und Blutvolumens des Kaninchens. *Z. ges. exp. Med.* **136**, 606–618 (1938).
25. SCHUBERTH: Die parenterale Ernährung mit Aminosäuren. *Nutr. et Dieta (Basel) Suppl. ad 3*, 41–51 (1961).
26. SCHUMER W.: Recent advances in the management of burns. *Surg. Clin. N. Amer.* **1963**.

27. SCHULTIS K.: Das Verhalten von Harn-N-Fraktionen während parenteraler Ernährung durch Aminosäurengemische mit und ohne Fettinfusionen. Vortrag Mittelh. Chirurgenkongreß, Schaffhausen, Sept. 1962.
28. SCHULTIS K. und GRABOW L.: Zur Durchführung von prä- und postoperativen Stickstoffbilanzen zur Eiweißstoffwechselkontrolle. *Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir.* 300, 537–544 (1962).
29. SCHULTIS K.: Positive Stickstoffbilanzen nach Operationen. *Klin. Wschr.* 40, 800 (1962).
30. SCHULTIS K.: Erfahrungen bei der parenteralen Ernährung chirurgischer Patienten. Sympos. f. parent. Ernährung, Mainz, Okt. 1964 (im Druck).
31. SCHÜRCH A.: Die Wirkung reiner Nährstoffe auf den Fettansatz beim ausgewachsenen Kaninchen. Diss. ETH Zürich 1946.
32. SCHÜRCH A.: Die theoretischen Grundlagen der Kaninchenfütterung. *Schweiz. landwirtsch. Mh.*, 17, H. 2 (1949).
33. SOROFF H. S.: Metabolism of burned patients: An estimation of the nitrogen and potassium requirements for equilibrium. In ARTZ C. P.: *Research in burns*, 126–136 (Int. Congr. Sept. 1960).
34. TOUSTER O. und SHAW D. R. D.: Biochemistry of the acyclic polyols. *Physiol. Rev.* 42, Nr. 2 (1962).
35. SEBB B. S. jr.: Correction of malnutrition in surgical patients. *Surg. Clin. N. Amer.* 44, 141–154 (1964).
36. WERNER M. und MEIER A. L.: Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels bei Magenresezierten. *Schweiz. med. Wschr.* 92, 684 (1962).

Curriculum vitae

Am 14. Februar 1939 wurde ich in Basel geboren. Dort besuchte ich die Primarschule und anschließend das humanistische Gymnasium mit Maturitätsabschluß im Jahre 1958. Nach einem Semester an der Philosophisch-Historischen Fakultät der Universität Genf absolvierte ich meine vorklinischen Studien an der Universität Basel. Nach den klinischen Semestern in Hamburg und Basel bestand ich 1965 das medizinische Staatsexamen in Basel.

